

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名:超高分解能高速イメージング質量分析技術(質量顕微鏡)の構築

2. 研究代表者:内藤 康秀(光産業創成大学院大学光医療・健康分野 准教授)

3. 研究概要

本課題は、投影型イメージング用多重周回飛行時間型質量分析計(MULTUM-IMG)を製作し、位置分解能 $0.1\mu\text{m}$ 、質量分解能($m/\Delta m$) 10,000、測定時間(1 サンプル当たり)数 10 分以内の超高分解能高速イメージング質量分析計を実現することを目的としている。その方法は、(1)数 $100\mu\text{m}$ のレーザー照射面における局在性が保たれるように被分析物分子を試料表面から脱離イオン化し、(2)イオンの空間的分布形状を保持しつつイオン源加速領域から抽出し、(3)イオンの周回の前後で運動の状態(位置分散・速度分散・角度分散・時間分散)を保存できる多重周回飛行時間型イオン光学系(MULTUM)に入射して多重周回させることにより高質量分解能で質量分離した後、(4)MULTUM から取り出される質量分離された個々のイオン群を検出面上で結像するように静電レンズで拡大し、(5)高速のイメージング検出器で飛行時間情報(質量情報)とともに拡大されたイオン像を撮像することである。このような質量顕微鏡を開発することにより、最終的には細胞スケールでのイメージングおよび質量分析の同時測定可能な計測技術を確立することを目標としている。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

これまでの研究では、MULTUM をベースとして投影型イメージング質量分析装置を設計・製作し、色素ドットパターンを用いて質量顕微鏡としての実証実験を行っているところである。従来の MULTUM は通常の質量分析計として開発されているため、投影型イメージング質量分析のための最適化が進行しているところである。現在、イオン光学系を装備した MALDI イオン源、多重周回型質量分析計(MULTUM)、蛍光面付き MCP と CCD カメラによる検出器によるシステムを完成し、評価用の微小ドット模様サンプルを用いて、MULTUM で 10 周回(総飛行距離 14m)させた像を $7.6\mu\text{m}$ の分解能で観測することに成功している。同一の条件での通常の質量分析モードによる実験で、2300 の質量分解能を確認されている。また、装置内のイオン軌道を精確に計算するソフトを開発し、装置設計や最適な実験条件の探索に活用している。

しかしながら、当初計画が高すぎる設定であることもあったのか、質量分解能、位置分解能とも目標に達していない。現時点では、質量顕微鏡の開発に成功したと言える段階ではなく、更なるブレークスルーが必要な時期である。

本課題のように、一度に目的の全測定範囲からイオンを発生させ、そのまま全イオンの質量を測定できる方法は他に見当たらない。この方式で質量分析部分に直線型質量分析器を用いることも可能であるが、イオンの初期エネルギーの広がりによって高質量分解能を得ることは原理的に困難である。この点、MULTUM はエネルギー収束性を持っているので高質量分解能を得られる可能性があり、本研究の優れた点である。実用化されるとインパクトは大きいものと思われる。空間分解能と質量分解能で目標値を達成してはいないが、とにかく多重周回イメージングで質量分解像が取得できている点は評価できるので、今後の研究の展開に期待したい。

4-2. 今後の研究に向けて

当初の質量分解能および位置分解能が目標値に達していない原因は、これまでの研究により明らかになってきた。本研究は、質量分析計としては非常に優秀な MULTUM をイメージングに拡張する研究として発展してきた研究である。そのために、イメージングの装置として必要なイオン光学系に対する考え方に不十分な点があったように思う。イオン群をイメージとして捉える新しい軌道計算法の開発も同時に行われ、現在の装置の欠点も分かってきた。現装置は、シミュレーションの結果からビーム・アライメントが多少甘くなっている。これを補うため

に、補正電場により軌道修正して一応周回させるようにしているが、この方法はあくまでも緊急避難的方法である。根本的な問題点の克服のために、現在 2 号機の設計・製作が進んでいる。2 号機の設計には、1 号機で明らかになった問題点が克服され、実証実験だけにとどまらず、質量顕微鏡の開発に成功することを期待している。

4-3. 総合評価

独創性の高い課題で、予想外の事態が生じ、進捗状況は当初の予想よりは遅れている。また、当初の数値目標の達成は、必ずしも容易ではないように思われる。一方、脱離イオンの初期過程で、ブレイクスルーとなり得る技術開発が進行していたり、1 号機の経験を基に 2 号機の設計が始まったりするなど、ダイナミックに研究が進展しているところでもある。正に、研究が佳境に入ってきたと感じさせる。この時期に、これまでの研究経過に基づいて、より精度の高い目標値を新たに設定しなおすことは、研究の進展にも寄与するものと考えられる。新しい数値目標の下で、2 光束でのレーザーイオン化法の検討、バイオターゲットのみの展開だけでなく、他用途への展開に向けた方策の検討など、総合的に判断していく必要がある。それにより、既存の MALDI-TRIFT II を上回る性能を実現すれば、戦略目標に貢献し、社会的にも大きなインパクトのある成果が得られることも期待できる。